

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-26553

(P2001-26553A)

(43)公開日 平成13年1月30日 (2001.1.30)

(51)Int.Cl. ¹	識別記号	P I	マークコード ² (参考)
A 61 K 47/32		A 61 K 47/32	4 C 0 7 6
9/06		9/06	
9/08		9/08	
9/70	3 0 1	9/70	3 0 1
47/02		47/02	

審査請求 未請求 請求項の数1 O.L (全 17 頁)

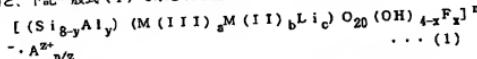
(21)出願番号	特願平11-196785	(71)出願人	000006769 ライオン株式会社 東京都墨田区本所1丁目3番7号
(22)出願日	平成11年7月9日(1999.7.9)	(72)発明者	高橋 美由紀 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内
		(72)発明者	坂本 靖則 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内
		(74)代理人	100079304 弁理士 小島 隆司 (外1名)

最終頁に統く

(54)【発明の名称】 外用剤組成物

(57)【要約】 (修正有)

【解決手段】 分子内に少なくとも一つ以上のカルボキシル基を有する薬物と、下記一般式(1)で示される層*



(式中、M(III)は3価の金属イオン、M(I)は2価の金属イオン、Aは交換性陽イオンであり、xは0≤x≤4、0の関係を満足する数、yは0≤y≤3、0の関係を満足する数であり、a、b、cは、それぞれ0≤a≤5、0、0≤b≤7、0、0≤c≤2、5、3<(a+b+c)<7の関係を満足する数、nは0<n

* 状桂酸塩などからなる少なくとも1種以上の粘土鉱物と、ポリエチレングリコールとを含有することを特徴とする外用剤組成物。

≤2、0を満足する数であり、zは1、2又は3である)

【効果】 分子内にカルボキシル基を有する薬物の溶解性を向上させて経皮吸収性を高め、その薬理作用を最大限に引き出すことができるのみならず、使用感に優れた外用剤組成物が得られる。

〔特許請求の範囲〕

〔請求項1〕 分子内に少なくとも一つ以上のカルボキシル基を有する薬物と、下記一般式(1)又は下記一般式(2)で示される層状珪酸塩からなる少なくとも1種以上の粘土鉱物と、ポリエチレンジリコールとを含有してなることを特徴とする外用剤組成物。
 [(S i...A 1...)(M (I I I)...M (I I I), Li...O... (OH)...F...)]
 ...A'.../.

(但し、上記式中M (I I I)は3価の金属イオン、M (I I)は2価の金属イオン、Aは交換性陽イオンであり、xは0≤x≤4、0の関係を満足する数、yは0≤y≤3、0の関係を満足する数であり、a、b、cは、※

[S i... (M g, Li...), O...F...] B,

(但し、上記式中Bはリチウム又はナトリウムであり、pは3、5≤p≤5、5の関係を満足する数、sは0≤s≤3、0の関係を満足する数である。)

〔発明の詳細な説明〕

〔0001〕

〔発明の属する技術分野〕 本発明は、カルボキシル基を有する薬物を含有する外用剤組成物に関し、より詳しくは、上記薬物の有効性及び使用感が格段に向上された外用剤組成物に関する。

〔0002〕

〔従来の技術及び発明が解決しようとする課題〕 近年の食生活の欧米化、生活環境の変化、ストレスの増大及び週末スポーツ人口の増加等の要因により、皮膚科疾患、整形外科疾患が急増している。これらに疾患に対しては、主に対処療法が施されており、皮膚科疾患に対しては、痒みや発赤、肌の炎症等の改善に有効な薬物を、また、整形外科疾患に対しては、筋肉の炎症や痛みの緩和に有効な薬物を配合した製剤による治療がなされている。

〔0003〕 これらの治療薬は、肌に直接塗布、或は塗擦して使用されるため、製剤のpHをできるだけ皮膚表面に近い酸性度に調整することが望ましい。また、皮膚科疾患、整形外科疾患は、共に炎症作用のある成分を使用することが多く、これらの成分としては、弱酸性下において有効性を示す成分、特に分子内に少なくとも一つ以上のカルボキシル基を有する酸性薬物が多用されている。

〔0004〕 一方、これらの治療薬に配合される有効成分の多くは、水に対する溶解性が著しく低いため、水性皮膚外用剤として用いる場合、これらの薬物を可溶化して、有効性を高めるために例えばクロタミン等の油性成分に溶解させて配合したり、更に、薬物をグリセリンで懸濁させて製剤中における安定性を向上させる技術が★で懸濁させて製剤中における安定性を向上させる技術が★

[(S i...A 1...)(M (I I I)...M (I I I), Li...O... (OH)...F...)]
 ...A'.../.

(但し、上記式中M (I I I)は3価の金属イオン、M (I I)は2価の金属イオン、Aは交換性陽イオンであり、xは0≤x≤4、0の関係を満足する数、yは0≤y≤3、0の関係を満足する数であり、a、b、cは、★

[S i... (M g, Li...), O...F...] B,

*式(2)で示される層状珪酸塩からなる少なくとも1種以上の粘土鉱物と、ポリエチレンジリコールとを含有してなることを特徴とする外用剤組成物。
 [(S i...A 1...)(M (I I I), Li...O... (OH)...F...)]
 ... (1)

※それぞれ0≤a≤5、0、0≤b≤7、0、0≤c≤2、5、3<(a+b+c)<7の関係を満足する数、nは0<n≤2、0を満足する数であり、zは1、2又は3である。)

... (2)

★提案されていた。

〔0005〕 しかしながら、これらの提案の場合、いずれも薬物が速やかにかつ特徴的に経皮吸収されることによる薬物の有効性(速効性、持続性)及び製剤を皮膚に適用した際の使用感については、更に改良の余地があり、分子内にカルボキシル基を有する薬物の有効性をより向上させ、且つ使用感も更に向上した外用剤組成物の開発が望まれていた。

〔0006〕 本発明は上記事情に鑑みなされたもので、分子内にカルボキシル基を有する薬物の有効性をより向上させ、且つ使用感を更に向上させた外用剤組成物を提供することを目的とする。

〔0007〕

〔課題を解決するための手段及び発明の実施の形態〕 本発明者は上記目的を達成するため競意検討した結果、モンモリノサイト等の特定組成の層状珪酸塩からなる粘土鉱物は、層間に水分子と交換性のイオンを含んでおり、有機複合体を形成したり、膨潤能を有する等の他の粘土鉱物とは異なる性質を備えることによくするに至り、更に競意検討したところ、分子内にカルボキシル基を有する薬物の溶解剤として、特にポリエチレンジリコールを上記粘土鉱物と組み合わせることによって、上記薬物が速やかに、且つ持続的に経皮吸収されて、外用剤組成物の主薬としての有効性が格段に向上するのみならず、皮膚刺激性の問題もなく、使用感にも優れる外用剤組成物が得られることを見出し、本発明をなすに至った。

〔0008〕 即ち、本発明は、分子内にカルボキシル基を有する薬物と、下記一般式(1)又は下記一般式(2)で示される層状珪酸塩からなる少なくとも1種以上の粘土鉱物と、ポリエチレンジリコールとを含有してなることを特徴とする外用剤組成物を提供する。

[(S i...A 1...)(M (I I I), Li...O... (OH)...F...)]
 ... (1)

☆それぞれ0≤a≤5、0、0≤b≤7、0、0≤c≤2、5、3<(a+b+c)<7の関係を満足する数、nは0<n≤2、0を満足する数であり、zは1、2又は3である。)

... (2)

(但し、上記式中Bはリチウム又はナトリウムであり、 p は3.5≤ p ≤5.5の関係を満足する数、 s は0≤ s ≤3.0の関係を満足する数である。)

[0009] 以下、本発明を更に詳細に説明すると、本発明の外用剤組成物は、分子内にカルボキシル基を有する薬物、上記特定組成の粘土鉱物及びポリエチレンゴールを必須成分とするものである。

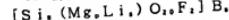
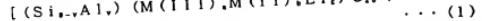
[0010] ここで、本発明の外用剤組成物に配合される薬物は、分子内にカルボキシル基を有する限り、その種類が特に制限されるものではないが、非ステロイド系抗炎症剤として用いられるが故であり、また、分子内のカルボキシル基は、酸であっても、また、塩であっても、更には誘導体の状態であってもよい。

[0011] 上記薬物として、具体的には、アクリノマシンD、アクリノール、アビジオドン、アビジン酸ビペラジン、アスピリントン、アセチルキタサマイシン、アセチルスピラマイシン、アセメタシン、アミドトゾン酸、アミノ安息香酸エチル、アムホテリシンB、アモキシリン、アルクロフェナク、アルブロスタジルアルファデクス、安息香酸、安息香酸エストラジオール、安息香酸ナトリウム、アビシリン、イオタラム酸、イオトロクス酸、イオバノン、イオボダートナトリウム、L-イソロイシン、イブプロフェン、インドメタシン、ウルソデスオキシコール酸、エタクルソ酸、エチル炭酸キニーネ、エナシト酸テスチロン、エナント酸アルフルヌエン、エナント酸メチノン、エノキサン、注射用塩化アセチルコリン、塩化スキサメトニウム、塩化ベタベコール、塩酸アクラロビン、塩酸アルギニン、塩酸エチルシスティン、塩酸オキシブロカイシン、塩酸コカイン、塩酸シロペントラート、塩酸ジラゼビ、塩酸ジルチアゼム、塩酸セトラキサード、塩酸セフチアム、塩酸セフメノキシム、塩酸タラソビシン、塩酸テトラカイン、塩酸トドラジン、塩酸ニカルジビン、塩酸バカイン、塩酸ビタミン、塩酸フラボキサート、塩酸プロカイン、塩酸ベチジン、塩酸メクロフェノキサート、塩酸モキシリト、塩酸リジン、オキサプロジン、カイニン酸、カルバミン酸クロルフェネシン、カルビドバ、カルベニシリンナトリウム、L-カルボンステイン、カシナレ酸カリウム、吉草ベタメタゾン、金チオリンゴ酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、クエン酸フェンタニル、クエン酸ベントキシペリニクラブラン酸カリウム、グリチルレチチン、クリノフィラート、グリコシルカルシウム、クロキサンリンナトリウム、クロフィラート、クロモグリク酸、クロモグリク酸ナトリウム、ケトプロフェン、コハク酸トコフェロールカルシウム、コハク酸ヒドロコルチゾン、コハク酸ヒドロコルチゾン、コハク酸ブレドニゾン、酢酸グアナベヌス、酢酸クロルマジノン、酢酸コルチゾン、酢酸コフェロール、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸ブレドニゾン、酢酸シデカマイシン、酢酸メチノロン、酢酸レチノール、サザビリン、サ

ラゾスルファビリジン、サリチル酸、サリチル酸グリコール、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸フィゾスチグミン、サリチル酸メチル、シクラシン、シクランデラート、ジクロキサリシンナトリウム、ジクロフェナク、ジクロフェナクナトリウム、ジノプロスト、ジフルニサル、ジプロビオン酸ベタメタゾン、奥化イブロトロビウム、奥化ジスチグミン、奥化水素酸スコボラミン、奥化水素酸ホマトロビン、奥化ビリドスチグミン、奥化ブチルスコボラミン、奥化ブロビウム、奥化ブロパンテリノ、奥化メチルベナクチジウム、奥化メベンゾラート、酒石酸イフェンプロジル、酒石酸プロチレノン、酒石酸レバロフラン、シンフィブラーート、G-ストロファンチン、スプロフェン、スリングダク、スルベニシリンナトリウム、セファクロル、セファゾリンナトリウム、セファトリジンプロビレンガリコール、セファドロキシリル、セファビリンナトリウム、セファマンドールナトリウム、セファレキシン、セファロチナントリウム、セファロジン、セフォキシチナントリウム、セフォタキシムナトリウム、セフォオステン、セフォペラノナトリウム、セフロジンナトリウム、セフチゾキシムナトリウム、セフリミダナトリウム、セフブペラゾンナトリウム、セフメタゾールナトリウム、セフラジン、セフロキサジン、チアプロフェン酸、チカルシリンナトリウム、デヒドロコール酸、トランキサム酸、トリプトファン、トルフェナム酸、L-トレスオニン、トレピブントン、ナブロキセン、ナリジクス酸、ニコチニン酸、ニコモール、ニセリトロール、ニフェジビン、バクロフェン、バモ酸ビランチン、バラアミノサリチル酸カルシウム、L-バリン、バルプロ酸ナトリウム、バルミチン酸レチノール、バントン酸カルシウム、ビサコジル、ビペミド酸三和物、ビペラシリンナトリウム、ビベンズ酸チベビジン、ビレンキシン、ビロキシカム、L-フェニルアラニン、フェノキシメチルベニシリンカリウム、フェルビナク、フェノキシメチルアザク、フェンブフェン、フルマ酸クレマスチン、フルマ酸プロビンカミン、フルマ酸ベンシクラン、フルマ酸ホルモエロール、ブメタニド、ブロノブロフェン、フルオシノニド、フルオレセンナトリウム、フルフェヌム酸、フルビブロフェン、フルクタブエニン、ブログリミド、フルセミド、フルチジン酸、ブロビオン酸テスチロン、ブロビオン酸ジヨサマイシン、ブロビオン酸ドロスタノロン、ブロビオン酸ベクロメタゾン、ブロベネシド、ヘパリンナトリウム、ベンジルベニシリンカリウム、ホリナートカルシウム、マイトイマシンC、マイレイン酸エルゴメトリン、マイレイン酸クルフェニラミン、マイレイン酸プロクロベラジン、マイレイン酸ブルフェナジン、マイレイン酸エルゴメトリン、マイレイン酸レボメロマジン、ミデカマイシン、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタット、メチアジン酸、L-メチオニン、メチルドバ、メチル硫酸ネオヌチグミン、メトトレキサート、メフェナム酸、メルファラ

ン、葉酸、ヨーダミド、酪酸ヒドロコルチゾン、ラタモキセナトリウム、ラメシド、リオチロニンナトリウム、リファンビシン、硫酸アトロビン、硫酸ビンクリシチン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ベプロマイシン、硫酸ボリミキシンB、レセルビン、レボチロシンナトリウム、レボドバ、レーロイシン、ロキソプロフェン、ロキソブロフェンナトリウム等が例示されるが、これらに限定されるものではない。これらの薬物は1種単独では又は2種以上を適宜組み合わせて使用することができる。

【0012】本発明の場合、上記薬物の中でも特に通常、消炎鎮痛剤、抗炎症剤、角質溶解剤等の皮膚疾患及び/又はアカへの効果的な成分とされている薬物。例えばトルフェナム酸、メフェナム酸、フルフェナム酸、サリチル酸、アスピリン、サザビリン、アルクリフェナク、ジクロフェナク、スプロフェン、ロキソプロフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、フルルビロフェン、ケトプロフェン、フェンブロフェン、グリチルレチン酸、インドメタシン、アセメタシン、メチアジン酸、ブロチジン酸、スリンダク、ブラノプロフェン、フェンチアザク、*



【0015】ここで、上記一般式(1)において、M(I|I)は、アルミニウムイオン、鉄イオン、クロムイオン等の3価の金属イオンであり、M(I|I)は、マグネシウムイオン、鉄イオン、ニッケルイオン、亜鉛イオン、コバルトイオン、カドミウムイオン、銅イオン、マンガンイオン、鉛イオン等の2価の金属イオンである。

【0016】そして、上記(1)式中、Aは交換性陽イオンであり、具体的には水素イオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、リチウムイオン等のアルカリ金属イオン、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属イオン、これらアルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン以外の金属イオンとして銀イオン等の1価の金属イオン、亜鉛イオン、鉄イオン等の2価の金属イオン、アルミニウムイオン等の3価の金属イオン等の金属イオンなどが挙げられ、また、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン等のアルカノールアミン基、トリメチルアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等のアルキル四级アンモニウム基、リジン、アルギニン等の塩基性アミノ酸基などの有機基も挙げられる。

【0017】また、xは $0 \leq x \leq 4$ 、0の関係を満足する数、yは $0 \leq y \leq 3$ 、0の関係を満足する数であり、a、b、cは、それぞれ $0 \leq a \leq 5$ 、 $0 \leq b \leq 7$ 、 $0 \leq c \leq 2$ 、 $5 < (a+b+c) < 7$ の関係を満足する数、nは $0 < n \leq 2$ 、0を満足する数であり、zは1、2又は3である。

【0018】上記式(1)で示される層状珪酸塩からな

*ジフルニカル、チアプロフェン酸、オキサプロジン、ビロキシカム、クロモグリク酸、フェルビナク等の水難溶性酸性薬物がより好適であり、これらの中でも特にインドメタシン、フルルビロフェン、フェルビナク、ジクロフェナク、クロモグリク酸等が特に好適であり、インドメタシンが最も好適に使用される。

【0013】本発明の組成物において、上記薬物の配合量は特に制限されるものではなく、外用剤の薬効成分としての薬物有効量であり、通常組成物全体に対して0.1~1.0% (重量%、以下同様)、好ましくは0.1~0.1~1.0% (重量%、以下同様)、好ましくは0.1~5%とする好適である。上記薬物の配合量が少なすぎると充分な薬理効果が得られない場合があり、多すぎるとそれ以上の配合の効果が期待できない場合がある。

【0014】本発明の外用剤組成物は、下記一般式

(1)又は下記一般式(2)で示される層状珪酸塩からなる少なくとも1種以上の粘土鉱物を含有するものである。



る粘土鉱物として、具体的にはペントナイト、モンモリナイト、バイデライト、ノントナイト、サボナイト、ヘクトライト、ソーコナイト、スチブンサイト等のスメクタイト系粘土鉱物を挙げることができ、これらは1種単独では又は2種以上を適宜組み合わせて用いられる。

【0019】このようなスメクタイト系粘土鉱物は、天然より産出されるものとしては、例えばモンモリナイトを含有する製品として、(株)豊順洋行からペントナイトW、ベンガル、クニミネ工業(株)からクニビアG及びクニビアF、アメリカンコロイド社からウエスタンボンド、ドレッサーミネラルズ社からのイエローストーン等、サボナイトを含有する製品として、バンダービルト社からピーガムT、ピーガムHV、ピーガムF及びピーガムK等、ヘクトライトを含有する製品として、アメリカンコロイド社からヘクタブライトAW、ヘクタブライト2000及びペントンEW、ナショナルリード社からマカロイドなどが市販されている。また、合成スメクタイト系粘土鉱物も各種販売されており、水澤化学工業(株)社からオノナイトH、コープケミカル(株)社からルーセンタイトSWN、SAN、ラボルテインダストリー社からラボナイトなどが市販されている。

【0020】また、上記スメクタイト系粘土鉱物としては、酸性白土のアルカリ処理物も用いることができる。即ち、通常、酸性白土とは、1%水溶液分散液のpHが5~6以下、pH濃度が10mL/2g以下、SiO₂とAl₂O₃の含有量がモル比でSiO₂/Al₂O₃=6~10のものを指し称し、このような酸性白土としては、新

滋県中条、小戸、上赤谷、糸魚川産の酸性白土、山形県水澤産、川崎、松根、上赤谷、三川、青梅、上砂見産の酸性白土等の他、これらの酸性白土と類似の性質を示す英國産のFuller's earth、米国産のF1 oride earth、ドイツ産のWarkel erde等が挙げられる。酸性白土中に存在する交換性の陽イオンとしてはナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、鉄イオン、カルシウムイオン、アルミニウムイオン等がある。これらの酸性白土はアルカリ処理することにより、上記スメクタイト系粘土鉱物と同様に配合することができる。

〔0021〕ここで、本発明の場合、上記スメクタイト系粘土鉱物としては、特に弱い光散乱法により測定した平均粒径が10~5000nm、電気泳動光散乱法によ*平均粒径が10~5000nm、電気泳動光散乱法によ*

[Si₂ (Mg, Li)₁ O₁ F₁ B₁]

上記式(2)において、Bはリチウム又はナトリウムであり、pは3.5≤p≤5.5の関係を満足する数、sは0≤s≤3.0の関係を満足する数である。

〔0023〕上記式(2)で示される層状珪酸塩からなる粘土鉱物として、具体的にはコープケミカル(株)製ソマシフ、トピー工業(株)製D P-DM又はDMクリーン等が挙げられ、これらは1種単独では2種以上を適宜組み合わせて使用することができる。

〔0024〕本発明の外用剤組成物における上記粘土鉱物の配合量(2種以上を配合する場合は合計量)は、特に制限されるものではなく適宜選定することができ、通常組成物全体に対して0.1~10%、好みしくは0.1~7%、より好みしくは0.1~5%、さらには好みしくは0.1~3%とすると好適である。配合量が少なすぎると十分な保形性が得られない場合があり、多すぎると硬すぎて例えば貼付剤として用いる際に展延し難くなる場合がある。

〔0025〕本発明の外用剤組成物は、インドメタシン等の上記薬物を溶解するポリエチレンジリコールを必須成分の一つとするものであり、ポリエチレンジリコールは重合度により規格されているが、その種類は特に制限されるものではなく、例えばポリエチレンジリコール100~20000(#100~#20000)を好適に使用することができ、より好みしくはポリエチレンジリコール100~4000(#100~#4000)、更に好みしくはポリエチレンジリコール100~3000(#100~#3000)を好適に使用することができ、これらは1種単独では2種以上を適宜組み合わせて使用することができる。

〔0026〕本発明の組成物におけるポリエチレンジリコールの配合量は、特に制限されるものではないが、上記薬物を完全に溶解できる量であることが望ましく、通常組成物全体に対して0.1~20%、特に0.5~1.0%とすると、好適である。配合量が少なすぎると上記薬物を溶解して配合することができ難くなる場合があり、

*り測定したぐ電位の絶対値が30mV以上、粉末X線回折法により求めた純度が90%以上のものを用いることが好ましい。上記粘土鉱物の一次粒子の平均粒径が小さすぎると外用剤組成物を増粘するのに多量の粘土鉱物が必要となる場合があり、一方、平均粒径が大きすぎると安定した分散状態が得られない場合がある。また、ぐ電位の絶対値が30mV未満では粘土鉱物粒子が凝縮しやすくなり、外用剤組成物の製造中に凝聚物の沈降が生じたりして分散安定性が低下するおそれがある。さらに、純度が低すぎると十分な増粘効果が得られない場合がある。

〔0022〕次に、本発明の他の粘土鉱物は下記一般式(2)で示される層状珪酸塩からなる粘土鉱物である。

... (2)

多すぎるとそれ以上の配合の効果が得られないのみならず、製剤設計上の不都合が生じる場合がある。なお、同様の理由により、上記薬物に対する配合割合は、薬物:ポリエチレンジリコール=1:200~10:1、特に

20 1:30~10:1とすると好適である。

〔0027〕また、本発明の組成物は、ポリエチレンジリコール以外にも上記薬物に対する溶解剤を更に配合することもできるが、本発明の場合、ポリエチレンジリコールを配合することによって、上記薬物を溶解することで、クロマントン等の溶解剤を無配合とすることも可能である。

〔0028〕なお、本発明の外用剤組成物は、皮膚に塗布、塗擦することを考慮すれば、pHは2.5~8、特に3~7の範囲にあることが望ましい。組成物のpHが低すぎると使用感が悪くなる場合があり、高すぎると薬物の經皮吸収性が低下して、充分な有効性が得られない場合がある。ここで、製剤pHの調整は、薬学上許容される酸性化合物及びアルカリ性化合物を通常量使用して行うことができる。

〔0029〕本発明の外用剤組成物は、その剤型が特に制限されるものではなく、例えば貼付剤の貼付基剤、ローション剤、ゲル(ジェル)剤などの剤型に調製される各種皮膚外用剤として調製することができ、特に貼付基剤として好適である。本発明の外用剤組成物を貼付基剤として使用する場合、貼付基剤を支持体に塗布することによって貼付剤を得ることができるが、この場合、貼付基剤に使用される粘着剤は、該貼付剤を常温で皮膚表面上に長時間固定し得る粘着力があれば充分で、特に限定されず、例えば水系、アクリル系、ゴム系、シリコーン樹脂系などの粘着剤が利用され得る。

〔0030〕水系粘着剤として調製する場合、その組成には特に制限はなく、いずれの組成のものも使用でき、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸塩、ポリビニルアルコール、ポリビニルビロリドン、ポリビニルビロリドン・50 ピニルアセテート共重合体、カルボキシビニル共重合

体、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース塩、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、ベクチン、ポリエチレンオキサイド、メチルビニルエーテル・無水マレイン酸共重合体、カルボキシメチルスター等の1種又は2種以上の水溶性高分子物質(配合量通常組成物全体の1~15%)、カオリン、酸化チタン、酸化亜鉛、水酸化アルミニウム、無水ケイ酸等の1種又は2種以上の上記粘土鉱物以外の無機粉体(配合量通常組成物全体の0~10%)、グリセリン、ソルビトール、1,3-ブチレンジコール、プロピレンジコール、ビロドンカルボン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム等の1種又は2種以上の保湿剤(配合量通常組成物全体の0~20%)及び水を適宜割合で混合したものなどを使用することができる。

【0031】この場合、このような水系粘着剤としては金属イオン架橋型含水ゲル基剤、特にポリアクリル酸及び/又はポリアクリル酸塩を含有し、更にカルボキシメチルセルロースナトリウム及び/又はアルギン酸アルカリ金属塩を含有する非ゼラチン系基剤を好ましく使用し得る。即ち、上記組成の含水ゲル基剤は粘着力が強く、かつ含水率も高く、保型性に優れているため、この含水ゲル基剤を用いることにより、これに本発明の薬物として難溶性の薬物を配合した場合、この薬物が更に皮膚に効率的に吸収されるものである。

【0032】ここで、ポリアクリル酸としてはいずれのものでも使用でき、その分子量及び直鎖状、分枝鎖状等の形状には特に制限はないが、分子量1万~100万のものを用いることが好ましく、特に重量平均分子量が1万~5万未満、50万~200万未満、200万~700万の平均分子量を有するポリアクリル酸及びその塩を2種以上組み合わせると、使用感が向上するので好適である。なお、通常のアクリル酸を重合して得られた重合体のほか、カルボキシビニルポリマー、例えばカーボボール(商品名:米国グッドリッチ社製)等のアクリル酸重合体を一部架橋したものを好適に使用し得る。

【0033】また、ポリアクリル酸塩としてはポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸カリウム等のポリアクリル酸の一価金属塩、ポリアクリル酸モノエタノールアミン、ポリアクリル酸ジエタノールアミン、ポリアクリル酸トリエタノールアミン等のポリアクリル酸のアミン塩、ポリアクリル酸のアンモニウム塩等の1種又は2種以上が好適に使用し得る。

【0034】なお、上記組成の含水ゲル基剤は、ポリアクリル酸とポリアクリル酸塩との配合比率を変えることにより、任意のpHを有する基剤を得ることができるものであるが、この場合ポリアクリル酸とポリアクリル酸塩の配合比は1:10~10:1とすることが好ましく、ポリアクリル酸重量がポリアクリル酸塩重量の1/10より少ないと肌への充分な粘着力が得られない場合

があり、またポリアクリル酸重量がポリアクリル酸塩重量の10/1より多いと充分な増粘が行われず、基剤がダレる場合が生じる。更に、上記成分からなる含水ゲル基剤を多価金属塩により金属架橋する場合、多価金属塩としては塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化アルミニウム、カリウムミョウバン、アンモニウムミョウバン、鉄ミョウバン、硫酸アルミニウム、硫酸第二鉄、硫酸マグネシウム、EDTA(エチレンジアミン四酢酸)カルシウム、EDTA-アルミニウム、EDTA-マグネシウム、塩化第一錠等の可溶性塩、水酸化カルシウム、水酸化第二鉄、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム、クエン酸カルシウム、硫酸バリウム、水酸化バリウム、アルミニウムアラントイネート、酢酸アルミニウム、アルミニウムグリシネート、合成ヒドロタルサイト、メタケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、水酸化第一錠、 α -ケ酸等の微溶性又は難溶性塩などから選ばれる1種又は2種以上、更に架橋反応の速度を調整してEDTA-2ナトリウム、クエン酸、酒石酸、尿素、アンモニア等の金属イオンに対してキレートもしくは配位能を持つ有機酸、有機酸塩、有機塩基などを配合し得る。

【0035】また、必要に応じて更に香料、植物抽出物、上記薬物以外の薬効成分、乳化剤、防腐剤等を配合することができる。

【0036】香料としては、例えばウイキョウ油、ヒマシ油、ハッカ油、ハッカハク油、ダイウイキョウ油、ケイヒ油、チョウジ油、チミアン油、テレビン油、ヘノボジ油、ヤマジン油、ユーカリ油、ラベンダー油、レモン油、オレンジ油、トウカ油、ペルガモット油、ローズ油、シトロネラ油、レモングラス油、樟脳油、ゼラニウム油等が挙げられる。また、植物抽出物としては、例えばアロエ、アニス、アンジェリカ、安息香、イモーテル、カミツレ、カモミール、ガーリック、カルダモン、ガルバナム、キララウェイ、キヤロットシード、グアヤックウッド、グレープフルーツ、サイプレス、サンダルウッド、シダーウッド、ジュニパー、スターイン、セージ、ゼラニウム、セロリ、タイム、タラゴン、テレビン、乳香、バイオレット、バイイン、バゼリ、バーチ、バチュリー、バラ、ヒップ、フェンネル、ブラックベババ、ボダイジュ花、没薬、ヤロウ、レモン、レモングラス、ローズマリー、ローレル、シモツケギク、シモツケソウ、ヤグルマギク、アーモンド、アザミ、アルニカ、イトスギ、ウイキョウ、エニシダ、エリカ、オオグマル、カラシ、カラコン、カンズイ、キクニガナ、ギョウギシバ、キンセンカ、クサノオウ、クレソン、グンカ、ゲンチアナ、サリランボ、シカゼン、シラカバ、シダ、シリツリ、ショウウノウ、ショウリク、ジンギョウ、スモモ、セイヨウナシ、セイヨウヒメスノキ、タイ

ソウ、タクシヤ、タンボボ、チモ、チャーピル、チャイ、テンモンドウ、トウガシ、ノイバラ、ノラニンジン、ハゴロモグサ、ハッカ、トネリコ、ヒメオドリコソウ、ヒメスイバ、ブクリョウ、ボリジ、マグワート、マヨラナ、メリッサ、モクツウ、モモ、ヤドリギ、ユーカリ、ヨクイニン、ラベンダー、レンギョウ、ワサビダイコン等からの抽出物を挙げることができるが、これらのもの中でも、特にカモミール、セージ、バセリ、ローズマリー、シモツケギク、シモツケソウ、ヤグルマギク、アニス、ローレル、アンジェリカ、フエンNEL、ハッカ(ペーパーミント、レモンバーム)、ラベンダー、タイム等からの抽出物が好適であり、このような抽出物の具体的な成分として、例えば、モノテルペノン炭化水素、シネオール、ポルネオール、他にカンフア(樟脑)、ナノール、ペルペノール、フラボノイド類、コリン、アミノ酸、タニン、植物酸、脂肪酸、香酸誘導体、サリチル酸誘導体、サルビン、縮合タニン、フェノール酸、カルノシン酸、トリテルペン酸、ツヨン、サルベン、ビネン、テビオール、アビオリン、ミリシチシン、クリマシン、カマズレン、ファルネセン、ビサボロール、ゲラニオール、オイゲノール、テルペノン、フェランドリン、アネトール、メントール、メントノン、ミネネン、シトラール、シトロネラール、オイゲノールアセテート等を挙げることができる。

【0037】貼付剤として用いる場合には、温感付与成分・清涼化剤を加えることが可能である。配合可能な温感付与物質としては、例えば、カブシコシド、カブサイシン、カブサニソイド、ジヒドロキシカブサイシン、カブサンチン等のカブサイシン類似体、トウガラシエキス、トウガラシ辛キ、トウガラシ未などのトウガラシ由来の温感付与物質、ニコチン酸ベンジル、ニコチン酸β-ブトキシエチル、N-アセチルワニリアミド、ノニル酸ワニリルアミドなどが挙げられる。また、清涼化剤としては、カンフル、チモール、メントール、およびN-エチル- α -メンタノン- α -カルボキシアミド、 α -メンタノン-3、8-ジオール、1-イソブレゴール、1-メチルグリセリルエーテル等のメントール誘導体などが挙げられる。

【0038】乳化剤としては、脂肪酸石けん、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ボリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ボリオキシエチレン硬化ヒマシ油、アルキル硫酸鈉、N-アシルメチルタウリン塩、アルキルアノニウム塩、酢酸ベタイン、ボリオキシエチレンアルキルエーテル、ボリオキシエチレンボリオキシプロピレンアルキルエーテル等のボリオキシアルキレンアルキルエーテル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ビタミン誘導体、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸及びこれらの誘導体等が挙げられ、具体的にはソルビタンモノオレート、グリセリルモノオレート、デカグリセリルモノオレート、ジグリセリ

ルジオレート、ヘキサグリセリルモノラウレート、プロピレングリコールモノステアレート、POE(20)ソルビタンモノオレート、POE(60)ソルビットテトラオレート、POE(40)モノステアレート、POE(10)オレイルエーテル、POE(10)ノニルフェニルエーテル、POE(50)硬化ヒマシ油、POE(5)オレイン酸アミド、ラウリル硫酸ナトリウム、POEアルキルエーテル酢酸ナトリウム、トリPOE(10)アルキルエーテルリン酸、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ベンザルコニウム、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン、卵黄、レシチン、イミダゾリニウムベタイン、セバシン酸ジエチル等が挙げられる。防腐剤としては、安息香酸、安息香酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、サリチル酸、バラオキシ安息香酸メチル、バラオキシ安息香酸プロピル、硫酸オキシキンノリン、クレゾール、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

【0039】上記任意成分の各配合量は、本発明の効果を損なわない範囲で常用量とすることができる。

【0040】アクリル系粘着剤では、その粘着性などから、特に、炭素数4~18の脂肪族アルコールと(メタ)アクリル酸とから得られる(メタ)アクリル酸アルキルエステルの(共)重合体及び/又は上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルとその他の官能性モノマーとの重合体が好適に用いられる。

【0041】上記(メタ)アクリル酸エステルとしては、アクリル酸ブチル、アクリル酸イソブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸オクチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸デシル、アクリル酸イソデシル、アクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸2-エチルヘキシル、メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸イソデシル、メタクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリルなどがある。上記官能性モノマーには、水酸基を有するモノマー、カルボキシル基を有するモノマー、アミド基を有するモノマー、アミノ基を有するモノマーなどが挙げられる。水酸基を有するモノマーとしては、2-ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレートなどのヒドロキシアルキル(メタ)アクリレートがある。カルボキシル基を有するモノマーとしては、アクリル酸、メタクリル酸などの α 、 β 不飽和カルボン酸、マレイン酸ブチルなどのマレイン酸モノアルキルエステル、マレイン酸、フマル酸、クロトン酸などがある。無水マレイン酸もマレイシン酸と同様の(共)重合成分を与える。アミド基を有するモノマーとしては、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミドなどのアルキル(メタ)アクリルアミド；ブキシメチルアクリルアミド、エキシメチルアクリルアミドなどのアルキルエーテル

13

メチロール(メタ)アクリルアミド、ジアセトンアクリルアミド、ビニルビロドリドなどがある。アミノ基を有するモノマーとしては、ジメチルアミノアクリレートなどがある。上記以外の共重合性モノマーと酢酸ビニル、ステレン、 α -メチルスチレン、塩化ビニル、アクリロトリル、エチレン、ブロビレン、ブタジエンなどが挙げられ、これらが共重合されていてもよい。粘着剤中には(メタ)アクリル酸アルキルエスチルが(共)重合成分として30%以上含有されることが好ましい。

【0042】ゴム系粘着剤としては、天然ゴム、合成イソブレンゴム、ポリイソブレン、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、ポリブタジエン、スチレン-ブタジエン共重合体、スチレン-イソブレン共重合体などが用いられる。シリコーン樹脂系粘着剤としては、ポリオルガノシリコサンなどのシリコーンゴムが用いられる。

【0043】更に、本発明の外用剤組成物を粘着剤として使用する場合、基剤に上記成分に加えて必要に応じ各種配合剤、例えばロジン系樹脂、ポリテルペン樹脂、ケマロン-インデン樹脂、石油系樹脂、テルベンフェノール樹脂などの粘着付与剤、液状ポリブテン、鉛油、ラノリン、液状ポリイソブレン、液状ポリアクリレート、ラテックスなどの可塑剤、架橋化剤として種々の多価金属塩、ジアルデヒドデンプン等の有機架橋化剤、有効成分の安定配合剤として、流動パラフィン、植物油、臍脂、牛脂、高級アルコール、高級脂肪酸、活性剤等の適宜成分を配合することができる。

【0044】上記貼付基剤の支持体としては、貼付剤に通常使用される支持体が用いられる。この様な支持体の素材としては、酢酸セルロース、エチセルロース、ポリエチレンレフターレート、酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、ナイロン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、可塑化ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウムなどがある。これらは例えば単層のシート(フィルム)や二枚以上の積層(ラミネート)体として用いられる。アルミニウム以外の素材は織布や織物としても利用してもよい。

【0045】本発明の外用剤組成物は、本発明の効果を妨げない限り、上記必須成分の他に各種剤型の製剤に通常配合される水溶性成分、保存剤、pH調整剤、増粘剤、酸化防止剤、上記香料、色素等を必要に応じて適宜配合することができる。

【0046】また、その調製方法も特に制限されるものではなく、各種剤型の常法に従って調製することができ、例えば貼付剤として使用する場合、上記各成分を練合してペースト状に調製し、これを上記支持体に塗布し、必要によりポリエチレンフィルム等のフィーシングを被覆することによって得られるものである。更に例えば、アクリル系、ゴム系、シリコーン系粘着剤組成物の場合は上記支持体表面に薬物、粘土鉱物、ポリエチレングリコールを含有する粘着剤層が形成され貼付剤が得ら

れる。当該粘着剤層を形成するには、溶剤塗工法、ホットメルト塗工法、電子線エマルジョン塗工法などの種々の塗工法が用いられる。

【0047】更に、例えば軟膏剤及びローション剤等の液剤の場合、基剤としての溶媒、油成分、グリコール類、界面活性剤、水溶性高分子化合物などを配合することができ、具体的には、溶媒として、例えば水、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、アセトン、ベンジルアルコール等、油成分として、例えばラノリン、硬化油、レシチン、プラスチベース、流動パラフィン、オレイン酸、ステアリン酸、ミリスチン酸、バルミチン酸、ミツロウ、パラフィンワックス、マイクロクリスタリンワックス、アジピン酸ジソロビール、ミリスチン酸イソロビール、セバチン酸イソロビール、バルミチン酸イソロビール、スクワラン、スクフレン、セタノール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ヘキサデシルアルコール、シリコン油等、グリコール類として、例えばグリセリン、プロビレングリコール、ポリプロビレングリコール等、界面活性剤として、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンリコールエーテル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロビレナルキルエーテル等のポリオキシアルキレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンフッステロール、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル等、水溶性高分子化合物として、例えばカルボキシビニルポリマー、カルボキシメチセルロースナトリウム、ポリビニルアルコール、メチセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロビニルセルロース、ポリビニルビロドリ、ヒドロキシプロビニルメチルセルロース、ポリアクリル酸等を配合することができる。

【0048】軟膏剤又は液剤として調製する場合、常法によって製造し得、軟膏剤であれば、例えば上記各成分を上記溶剤に順次添加し、適宜時間混練することによって調製することができ、液剤であれば、例えば上記各成分を上記溶剤に順次添加、溶解することによって調製することができる。

【0049】また、ゲル剤の場合、上記液剤の任意成分に加え、更にカルボキシビニルポリマー、グリセリンモノオレエート等のゲル化剤を添加することができ、ゲル剤を調製する場合、常法によって製造し得、例えばゲル化剤以外の上記各成分を上記溶剤に順次添加、溶解した後、ゲル化剤を添加してゲル化させることによって調製することができる。

【0050】更に、他の外用剤組成物もその種類に応じた成分を用いて通常の方法で製造することができる。

15

【0051】本発明の外用剤組成物は、公知の上記薬物配合の外用剤と同様にして皮膚に塗布、塗擦して用いることにより、上記薬物が速やかに且つ持続的に經皮吸収され、このような優れた經皮吸収性によって薬物の有効性が持続的に向上し、使用感にも優れる。

100521

【発明の効果】本発明によれば、分子内にカルボキシル基を有する薬物の溶解性を向上させて経皮吸収性を高め、その薬理作用を最大限に引き出すことができるのみならず、使用感の良好な外用剤組成物が得られる。

(0053)

【実施例】以下、実施例及び比較例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に制限されるものではない。

(9954)

1, 2に示す各成分を常法に従いヘンシェルミキサーにより混合攪拌して、実施例1～21及び比較例1～13

の貼付基剤を

ml⁻¹になるように均一に塗布して、ボリエチレンゴムのフェイシングを施し、貼付剤を製造した。各貼付剤につき下記方法に従って血中濃度測定を測定して薬物の有効性(速効性、持続性)、製剤中の薬物の安定性、ヒドロキル基の有効性を評価した。結果を表1、2に併記する。なお、以下の表においてP.O.Eはボリオキシエチレンを意味し、P.O.Pはボリオキシプロピレンを意味する。また、ヒドロキル基は分子内にカルボキシル基を有しない薬物である。

10055

料適用後2時間後の血中濃度を各薬物の速効性の指標とし、試料適用後8時間後の血中濃度を各薬物の持続性の指標とした。

〔0056〕<安定性評価>調製した試料を温度40℃、湿度75%の条件下で6ヶ月間保存し、薬物の含有量を常法に従って高速液体クロマトグラフィーで分析した。名薬物の含有量はあらかじめ定めておいた検量線より算出し、保存試験開始直前に同様に測定しておいた保存前の薬物量に対する保存後の薬物の残存率(重量%)を下図ようにして算出した。

10 記式により算出した。

薬物の残存率 = 保存後の薬物量 / 保存前の薬物量

100
〔0057〕<皮膚刺激性試験>雄性的ウサギを試験に供した。検体投与前に、健康状態が良好なウサギを選択し、背部をバリカンで除毛後、10匹を使用動物として選定した。

〔0058〕試料を2.5×2.5cmの大きさにカットし、ウサギの除毛背部に貼付し、24時間後に検体を除去した。

20 【0059】皮膚反応の観察は、検体を除去した後24時間後に行った。判定は以下に示すように判定基準に従って評点をつけ、平均値を算出した。皮膚刺激性の平均点が4.0以上において使用感が良好と判断した。

[0060]

判定基準

四、四

紅斑なし	5
ごく弱い紅斑	4
明瞭な紅斑	3
中～強度の紅斑	2
極めて強度の紅斑	1

100611

〔表1〕

	実施例	比較例	比較例	比較例	比較例	実施例	実施例	比較例							
ヒドロキシアン															
ハイドロキシ	0.2	0.5	1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5			0.15	0.285
フルヒドロキシ														0.5	0.285
フルヒドロ															0.285
ジクロロヒドロキシ															
クロロヒドロキシ															
1-ヒドロキシ	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5			0.5	0.5
クロロ															
POE(25)ヒドロキシ	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1			2	2
ポリソルベート80						1								2	2
POE(50)ヒドロキシ															
モノラウレン酸ガリチニ															
ングリコール(10)														4	4
ガリチニ酸	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4		4	4	4
ガリチニ酸ガリチニ	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5		1.5	1.5	1.5
カルボン酸ジメチルオース	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4		4	4	4
ナトリウム															
ガリチニルアミコート	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1
ガリチニルアミコート															
(300)															
ガリチニルアミコート(400)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5		3	3	3
グリセロ	17.8	17.5	17	15	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5		15.2	15	14.8
ジオール	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		2.5	2.5	2.5
酸化チオ	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5		0.5	0.5	0.5
ヒドロ	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1
グリセリン酸ツブリコート													0.05	0.05	0.05
グリセリン酸ツブリコート															
アシモニウム	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025		0.025	0.025	0.025
酸化チオ															
ヒドロ															
グリセリン酸ツブリコート															
アシモニウム															
酸化チオ															
ヒドロ															
シジモイド(ベンケン-SL)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3		2	2	2
ヘキサメチセタノン								3						2	
ヒドロ															
水酸化ナトリウム															
硫酸															
精製水	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0		61.5	63.6	63.6
合計(重量%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100		100	100	100
pH	4.9	4.9	4.9	4.9	5.0	5.1	5.3	6.8	4.9	4.9	4.7		4.9	3.5	3.3
2時間後の血中濃度(μg/ml)	4.4	10.1	18.2	10.3	9.6	10.3	11.5	9.5	2.1	7.1	25.7		25.8	7.3	13.9
8時間後の血中濃度(μg/ml)	8.8	20.1	36.2	20.1	20.0	20.3	20.3	21.2	18.7	7.0	14.7		58.3	58.4	58.3
40℃6月での残存率(%)	96.6	96.6	96.1	94.2	96.5	97.4	96.6	96.6	96.3	96.1	96.2		97.8	97.8	98.0
皮膚刺激性	4.9	4.9	4.9	4.6	4.9	4.9	4.9	4.9	4.8	4.8	3.6		4.9	2.2	2.3
													2.1	4.8	4.8

【表2】

	実施例	実施例	比較例	実施例	実施例	比較例	実施例	実施例	実施例	比較例	
	13	14	15	8	9	16	17	18	19	20	13
ヒドロキシアン											
ヒドロキシ											
フルオロエチレン	0.2	0.5	1	0.5	0.6						
フルオロ											
ジクロロエチレン						0.2	0.5	1	0.5	0.5	
クロロエチレン									1	2	5
1-ブロム	1	1	1	1	1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
クロロミン											
POE(25)ラジカル											
ポリブレーツ											
POE(60)ラジカル	1.5	1.5	1.5	1.5	1.6						
ヒドロキシカルボキシ							1	1	1	1	1
ヒドロキシカルボキシカルボキ							1	1	1	1	1
ヒドロキシカルボキ	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
ヒドロキシカルボキカルボ	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
ヒドロキシカルボ	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
ヒドロキシカルボカルボ	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ヒドロキシカルボカルボカル	5	5	5	5					2.5	2.5	2.5
ヒドロキシカルボカルボカルカル					5	5	5	5			
ヒドロキシカルボカル	15.3	15	14.5	15	15.3	16	14.3	15	18	16	15
ヒドロカルボ	5	5	5	5	5	2.5	2.5	2.5	5	2.5	2.5
ヒドロカルボカル	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
ヒドロカルボカルカル	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ヒドロカルボカルカルカル						0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ヒドロカルボカルカルカルカル	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05						
ヒドロカルボカルカルカルカルカル	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
ヒドロカル	3.5	3.5	3.4	3.4	3.7	5.0	5.0	4.9	4.8	5.1	6.0
ヒドロカル(ハーフ)	1	1	1		1	1.5	1.5	1.5	1.5	2.5	2.5
ヒドロ									1.5		
ヒドロカルボカル										2.5	
ヒドロカルボカルカル											
鋼製水	58.9	58.9	58.9	58.8	58.9	61.9	61.9	61.9	61.9	61.9	61.9
合計(重量%	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
pH	3.5	3.5	3.4	3.4	3.7	5.0	5.0	4.9	4.8	5.1	6.0
2時間後の血中濃度	7.0	15.9	28.5	3.4	11.4	4.3	9.8	17.6	2.2	7.3	6.5
度(g/ml)									13.1	32.6	2.2
8時間後の血中濃度	13.9	31.6	56.8	11.3	22.8	8.6	19.5	35.7	7.2	14.7	13.5
度(g/ml)									25.9	67.3	7.3
40℃6ヶ月での残存率(%)	56.4	36.5	96.5	56.1	98.4	96.0	96.0	96.1	95.7	96.2	92.0
皮膚刺激性	4.7	4.7	4.6	3.5	4.7	4.6	4.6	4.5	3.7	4.9	4.2

〔0063〕〔実施例2～3〕表3に示す各成分を用いて上記実施例1～21と同様にして実施例2～3の貼付剤を調製した。各貼付剤について上記実施例1～21と同様に有効性(速効性、持続性)、安定性、皮膚刺激性を評価したところ、いずれも上記実施例1～2

1と同様の優れた有効性を示し、また、貼付剤中における薬効成分の安定性も良く、更に、使用感にも優れることが認められた。

【表3】

〔0064〕〔実施例34～36、比較例14、15〕表4に示す各成分を用いて常法により実施例34～36及び比較例14、15のクリーム剤を調製した。各クリーム剤（試料）0.5 gを剃毛したラット背部に 5×8 cmの広さに塗布し、2時間後、8時間後に採血し、物濃度を上記実施例1と同様にして測定して、各クリーム剤の有効性（速効性、持続性）を上記実施例1と同様の方法により評価した。また、各クリーム剤を10

* 11 採取してインチャンバー（大正製薬株式会社製）
の滲紙に滴下し、ウサギの除毛背部に貼付した。24時
間後に取り除き、適用部位を水を浸したコットンで軽く
洗浄した。洗浄24時間後に皮膚反応の観察を行ない、
30 上記同様に皮膚刺激性を評価した。結果を表4に併記す
る。

3.
[0065]

〔卷4〕

		〔表4〕			
実施例		実施例	実施例	比較例	比較例
	34	35	36	14	15
シードラジク	0.2	0.6	1	0.5	0.5
レーナード	1	1	1	1	1
ガムラバシル(20)封入テープ	2	2	2	2	1
セラミックラバシル	1	1	1	1	1
透明テープラバシル	5	5	5	5	5
セロテープ	5	5	5	5	3
耐防腐性ラバシル	3	3	3	3	3
ラバシル	6	6	6	6	6
ラバシルテープ	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
ラバシルテープ	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
ガムラバシル	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
セラミックラバシル	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ガムラバシルテープ(200)	2	2	2	2	2
セラミックラバシル(50)	2	2	2	2	2
ラバシルハイブリッドSL					
耐水性					
耐水性	ペラシス	ペラシス	ペラシス	ペラシス	ペラシス
合計(重量%)	100	100	100	100	100
pH	4.8	4.8	4.7	4.6	4.9
1時間後の歯中濃度(μg/ml)	4.4	6.0	17.0	2.1	7.2
8時間後の歯中濃度(μg/ml)	8.7	19.7	35.5	7.1	14.4
半減時間	4.8	4.8	4.7	3.6	4.9

【0066】〔実施例37～48〕表5に示す各成分を用いて上記実施例34～36と同様にして実施例37～48のクリーム剤を調製した。各クリーム剤について上記実施例34～36と同様に有効性（速効性、持続性）を評価したところ、いずれも上記実施例*にも優れることが認められた。

【0068】【実施例49～51、比較例16、17】 ※実施例34～36と同様に評価した。結果を表7に併記

表6に示す各成分を用いて常法により実施例49～51
ヨード封入例16、17のゲル剤を調製した。各ゲル剤に 30 [0069]

1000

（二）有効性（速効性、持続性）及び皮膚刺激性を上

持続性) 及び皮膚刺激性を上記※						[表 6]	
実施例		実施例		実施例		比較例	
	49	50	51		16		17
イソジン	0.2	0.5	1	0.5	1	1	0.5
ルーパート	1	1	1	1	1	1	0.5
PDE(60) 硫化物	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
エヌコ	5	5	5	5	5	5	5
ジメチル	1	1	1	1	1	1	1
ジメチル	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量
ジメチル	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量
水酸化カリウム	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
ジメチル酸	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
水酸化カリウム	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
ジメチル二酸	1	1	1	1	1	1	1
ジメチル二酸	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
ジメチルカルボン	3	3	3	3	3	3	3
エチルジメチル(100)	3	3	3	3	3	3	3
ドミソル(1) ¹ (ソルソル)	3	3	3	3	3	3	3
カロジン							
酸類水	ペラジン	ペラジン	ペラジン	ペラジン	ペラジン	ペラジン	ペラジン
合計(重量%)	100	100	100	100	100	100	100
pH	4.9	4.9	4.8	4.2	4.2	4.4	4.4
2時間後の血中濃度(μg/ml)	4.3	9.7	17.6	2.1	7.1	7.6	7.6
8時間後の血中濃度(μg/ml)	8.5	19.4	34.8	7.1	11.1	11.1	11.1
皮膚刺激性	4.7	4.7	4.5	3.7	4.1	4.1	4.1

〔0070〕〔実施例52～63〕表7に示す各成分を用いて上記実施例49～51と同様にして実施例52～63のゲル剤を調製した。各ゲル剤について上記実施例49～51と同様に有効性（速効性、持続性）及び皮膚

刺激性を評価したところ、いずれも上記実施例4 9～5 1と同様の優れた有効性を示し、また、使用感にも優れることが認められた。

(表7)

1.2.5.2.1 (実験例6.4~6.6, 比較例18, 19) * 同様に評価した。結果を表6に示す。

〔0072〕〔実施例64～66、比較例1～3〕
ニトロ基を用いて常法により実施例64～66 〔0073〕

表8に示す各成分を用いて常法によりラバーブレーチを調製した。各口

及び比較例18, 19のローション前と後における薬物の有効性及び皮膚刺激性を上記*30

〔0074〕〔実施例6.7～7.8〕表9に示す各成分を用いて上記実施例6.4～6.6と同様にして実施例6.7～7.8のローション剤を調製した。各ローション剤について上記実施例6.4～6.6と同様に有効性(速効性、持続性)及び皮膚刺激性を評価したところ、いずれも上記実

施例64～66と同様の優れた有効性を示し、また、便器感にも優れることが認められた。

(0075)

〔表9〕

27

	実施例										
	57	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77
イソブチロ	0.2	0.2									
フルビロブチ		0.2	0.3								
フェルブチ			0.3	0.3							
イソブロブチ					1	2					
ナブロブチ							1	2			1
ブフェキサマク											
1-ブト	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
PDE(25)ラジオブチ				0.5	0.5	0.5					
ポリブチル-80	1	1	1				1	1	1		
PDE(60)硬化マニ油										1.5	1.5
PDE(20)POP(4)マニ										1.5	1.5
エーテル										2	2
アラキシソルベ(60)硬	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
化ヒツ油	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
アラキシソルベヒドリヒド	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
シタール										1.5	
アミラシングリコート(300)	1.5	1.6	1.6		1.6						
アミラシングリコート(400)						1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
ペントノイド	0.5	0.5	0.5						2	2	2
ポリオキシエチレン SA				1	1	1					
トリテイ(セイド)							3	3	3		
純水	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
合計(重量%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

【0076】(実施例79～81、比較例20、21)

表10に示す各成分を用いて常法により実施例79～8

1及び比較例20、21の軟膏剤を調製した。各軟膏剤

について有効性及び皮膚刺激性を上記同様に評価した。*

*結果を表10に併記する。

【0077】

【表10】

	実施例		実施例		比較例
	79	80	81	20	21
イソブチロ	0.2	0.5	1	0.5	0.5
1-ブト	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
アラキシソルベヒドリヒド	1	1	1	1	1
シタール	10	10	10	10	10
エーテル					60
アミラシングリコート(4000)	30	30	30	30	
アミラシングリコート(400)	30	30	30	30	
セイド(セイド-SL)	2	2	2	2	2
トリテイ					
純水	100	100	100	100	100
合計(重量%)	100	100	100	100	100

【0078】(実施例82～93)表11に示す各成分

を用いて上記実施例79～81と同様にして実施例82

～93の軟膏剤を調製した。各軟膏剤について上記実施

例79～81と同様に有効性(速効性、持続性)及び皮

膚刺激性を評価したところ、いずれも上記実施例79～

81と同様の優れた有効性を示し、また、使用感にも優

れることが認められた。

【0079】

【表11】

29

	実 施 例 例 82	実 施 例 例 84	実 施 例 例 85	実 施 例 例 86	実 施 例 例 87	実 施 例 例 88	実 施 例 例 89	実 施 例 例 90	実 施 例 例 91	実 施 例 例 92	実 施 例 例 93
ジバクサン	0.2	0.2									
フルハルプロフェニン		0.2	0.3								
フェニルピタク				0.3	0.3						
イブプロフェン						0.5	0.5				
ナプロキセン								1	2		
ブフェキサマク										1	1
レバシート	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6
ジラシジメチオレシジルコ ン(10)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
モノノート	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
ジメチルシジメチオレシジルコ ン(4000)	30	30	30	30	30	30	35	30	30	30	30
ジメチルシジメチオレシジルコ ン(400)	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
ジメチルシジメチオレシジルコ ン(5L)	0.5	0.5	0.5								
ジメチルシジメチオレシジルコ ン(5%)				1	1	1				2	2
ヘキシルジセリト							3	3	3		
種別	ヘキシルジセリト										
合計(重量%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

[00801] [実施例94～96、比較例22、23]

*に評価した。結果を表12に併記する。

表12に示す各成分を用いて常法により実施例94～96

表6及び比較例22、23のエアゾール剤を調製した。各

[0081]

[表12]

エアゾール剤について有効性及び皮膚刺激性を上記同様*

	実施例 94	実施例 95	実施例 96	比較例 22	比較例 23
イソトナツ	0.2	0.5	1	0.5	0.5
1-ノノート	1	1	1	1	1
ジ-ノノート	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6
コトナート	2.2	2	1.9	2.5	7
コトナート	5	5	6	5	5
イソトナノート	1	1	1	1	1
ジメチルヒドロキシ	1	1	1	1	1
PEU(10)硬化ヒドロ	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
ジメチルヒドロキシ	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ジメチルヒドロ	2	2	2	2	2
ジメチルヒドロ	5	5	5	5	5
ジメチルヒドロ(200)	0.5	0.5	0.5		0.5
ジメチルヒドロ(ヘキシル-3L)	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
種別	5	5	5	5	5
エアゾール混合計	25.0	26.1	25.5	25.1	25.1
吸出量 (ML/PC=95.5ml)	75.0	74.9	74.5	74.9	74.9
合計(重量%)	100	100	100	100	100
ジアーノ溶剤のpH	4.5	4.5	4.4	4.1	4.0
2時間後の血中濃度(μg/ml)	4.2	9.5	17.1	2.1	7.2
8時間後の血中濃度(μg/ml)	8.3	18.9	34.0	7.1	14.5
皮膚刺激性	4.5	4.5	4.4	3.8	4.6

[0082] [実施例97～108]表13に示す各成

も上記実施例94～96と同様の優れた有効性を示し、

分を用いて上記実施例94～96と同様にして実施例9

また、使用感にも優ることが認められた。

7～108のエアゾール剤を調製した。各エアゾール剤

[0083]

について上記実施例94～96と同様に有効性(速効

40 [表13]

性、持続性)及び皮膚刺激性を評価したところ、いずれ

	実施例											
	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108
カバーリング	0.2	0.2										
フルルビロフエン			0.2	0.3								
フェルビック					0.3	0.3						
イブロフエン							1	2				
ナブロセン									1	2		
ブフェキサマー											1	1
1-メトロ	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
di-エチル	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
エフタ	4	4	4	4					5	5	5	5
イソアロニート	1	1	1	1	5	5	5	5		1	1	
ミスマラク酸ソルビタン	1			1			1					
モノライン酸アセチル	1											
モノラク酸ソルビタン			1									
キスルキンソルビタン				1								
PCE(5)環化二重油					1							
PCE(10)環化二重油						1						1
PCE(30)環化二重油							1					
PCE(60)環化二重油								1				
PCE(20)ニコラク酸アーテート									1			
ミソラク酸ボリソルビタード										1		
メタ(1020)												
PCE(20)アリミドライフルタフ										1		
レート												
α-シラコキストラン							0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.3
β-シラコキストラン	0.28	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25						
タリ	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ブリバペニン	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
精製水	5	10	5	10	6	10	5	10	5	10	6	10
ドミラシ	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
α-ミソラクタード(300)	5		3		2		1.5		1		1	
β-ミソラクタード(300)	5		6		3		2		1.5		1	
ソーフィト	1	1	1							0.5	0.5	0.5
サルライスグリセラ				2	2	2				1	1	
ハドライセラタイト							1	1	1			
ニブラー原液合計	20.6	25.6	21.6	24.7	20.7	23.5	19.2	23.7	18.7	22.6	17.8	22.9
強制液(100/100-95.0ml)	79.4	74.4	78.4	75.3	79.3	76.5	80.8	76.3	81.3	77.4	82.2	77.1
合計(販量%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

フロントページの続き

(72)発明者 工藤 清
東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオ

ン株式会社内

(72)発明者 長嶋 慎一
東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオ
ン株式会社内

F ターム(参考) 4C076 AA07 AA09 AA16 AA24 AA72

BB31 CC05 DD08 DD09 DD28

DD29 DD34 DD38 DD39 DD46

DD49 DD50 DD70 EE06 EE09

EE23 EE32 EE53 EE58 FF31

FF34 FF56